

2. Максимович Н.Е. Функциональная активность эндотелия сосудов при экспериментальном атеросклерозе// Достижения мед. науки Беларуси. выпуск IV Мн.: БелЦН, Мн.: 1999.-С. 109.
3. Максимович Н.Е. Использование Аминокислоты L-аргинин для коррекции вазоактивных свойств сосудов крыс с экспериментальным атеросклерозом// Мат. научн. - практ. конф. «Актуальные вопросы медицины и новые технологии медобразования». - 22-23 ноября 2000. – Гомель. - 2000. – С. 23-24.
4. Нечипуренко Н. И. Гаврилова А. Р., Щербина Н. Ю., Титовец Э. П. Влияние доноров оксида азота и блокаторов NO-ергической системы на кислородзависимые процессы при моделировании циркуляторной гипоксии головного мозга// Мат. межд. науч. конф. «Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза» в 2-х частях - Ч.2.- Гродно, 2000.- С. 83-86.
5. Шебеко В. И., Родионов Ю. Я. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе// Мед. Новости. – 1997. – № 11.- С. 14-17.

ФРАКСИПАРИН И ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ СИНДРОМЕ ИШЕМИЯ-РЕПЕРFUЗИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА У КРЫС

Максимович Н. Е.

Государственный медицинский университет, г. Гродно

Введение

В настоящее время большое внимание уделяется реперфузионным процессам в тканях, которые являются результатом пролонгирования биохимического каскада реакций, лежащего в основе патогенеза повреждения тканей при ишемии. Развитию нейротоксических процессов в ткани мозга способствует реоксигенация тканей, которая приводит к активации реакций оксидативного стресса. Основной мишенью этих процессов становится эндотелиальная ткань, которая стоит на пути высоких концентраций O_2 и его химически активных продуктов.

Причем ишемия-реперфузия какого-либо органа приводит не к локальному, а системному повреждению эндотелия и связанному с этим нарушению его физиологических функций и в итоге - к дисфункции эндотелия (1). Подобный механизм патогенеза ишемически-реперфузионного синдрома является новым и указывает на пути поиска препаратов, обладающих ангиопротекторным действием.

Известно, что одним из препаратов, применяемых в неотложной терапии ишемических инсультов, является гепарин. Принимая во внимание полученные нами ранее результаты о терапевтическом эффекте низкомолекулярного гепарина – фраксипарина при реперфузионных повреждениях мозга (2), а также различные эффекты высоко- и низкомолекулярных гепаринов на NO-синтазную активность мозга (3), целью нашей работы является изучение свойств фраксипарина в качестве возможного ангиопротектора.

Материалы и методы исследований

Эксперименты проведены на 24 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г (три экспериментальные группы по 8 крыс в каждой группе). Моделирование реперфузионного синдрома головного мозга осуществляли в условиях внутривенного тиопенталового наркоза (40-50 мг/кг), путем 30 минутной окклюзии общих сонных артерий с последующим восстановлением кровотока в течение 30 минут.

Первую группу составили животные с синдромом ишемии-реперфузии головного мозга (И-РГМ), которые перед реперфузией получали изотонический раствор NaCl в объеме 0,5 мл. Крысам второй группы перед началом реперфузии вводили 500 МЕ/кг фраксипарина. Контроль составили животные 3-й группы, которым после окончания ишемического периода реперфузия не производилась. Определение мобильного пула оксида азота производили в гомогенатах мозга по общепринятому методу (4) с помощью спектрофотометра Specord M-40 (Германия). В плазме крови производили подсчет циркулирующих эндотелиальных клеток (5). На кольцах аорты по ранее описанной специальной методике изучали вазоактивные эндотелий зависимые и эндотелий независимые реакции аорты крыс *in vitro* (6). Оценку NO-синтазной эндотелий зависимой дилатации сосудов осуществляли по изменению диаметра колец аорты крыс на фоне использования раствора ацетилхолина (АцХ, 10^{-5} М). Контроль роли NO-механизмов в вазодилаторных эффектах ацетилхолина осуществляли путем использования ингибитора синтеза NO N ω -nitro-L-arginine (L-NNA). Оценку эндотелий независимой нитрергической дилатации в условиях эксперимента осуществляли аналогичным образом на фоне использования непрямого донора NO- глицеролтринитрата. Результаты обрабатывались методами вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента на персональном компьютере.

Результаты и их обсуждение

Установлено, что у крыс I группы с синдромом И-РГМ наблюдалось увеличение показателя концентрации оксида азота через 30 мин. после реоксигенации до $138,8 \pm 2,9$ мМ/г ткани по сравнению с его уров-

нем в контрольной группе животных, где концентрация NO составила $105,0 \pm 7,0$ мМ/г ткани мозга ($P < 0,001$). Во второй группе животных с использованием фраксипарина концентрации оксида азота не отличалась от значения в контроле и составляла $112,2 \pm 5,0$ мМ/г ($P > 0,05$). Предполагается, что реперфузия тканей мозга сопровождается повышением образования оксида азота, а использование низкомолекулярного гепарина фраксипарина препятствует этому процессу.

Для подтверждения этой гипотезы изучены вазоактивные реакции аорты крыс у подопытных животных. Прирост диаметра аорты крыс с И-РГМ (I группа) при добавлении эндотелий зависимого вазодилатора ацетилхолина АцХ составил $7,37 \pm 1,52\%$, что было меньше, чем в контроле ($18,6 \pm 1,7\%$, $P < 0,001$).

У крыс второй группы с использованием фраксипарина прирост диаметра аорты крыс составил $16,4 \pm 1,2\%$, что было больше, чем в группе крыс с И-РГМ без его использования ($P < 0,001$) и не отличалось от значений в контроле ($P > 0,05$). Предварительная обработка колец аорты раствором L-NNA блокировала наступление дилаторных эффектов АцХ в данной группе животных.

Таким образом изучение вазоактивных реакций аорты крыс показало, что применение фраксипарина приводит к нормализации нарушенных реперфузией эндотелий зависимых механизмов вазодилатации.

Также установлено, что использование фраксипарина уменьшает выраженность процесса десквамации эндотелия. Количество эндотелиальных клеток в плазме крови крыс с И-РГМ (I группа) увеличивалось по сравнению с его значением в контрольной группе до $185,5 \pm 4,7$ /л (в контроле - $55,86 \pm 3,46$ /л). При использовании фраксипарина (II группа) их количество составило $115,4 \pm 2,36$ /л, что было меньше, чем без его использования и не отличалось от содержания эндотелиальных клеток в контрольной группе ($P > 0,05$).

Таким образом выявлен ангиопротекторный эффект фраксипарина, механизм которого может быть связан с его ингибирующим влиянием на образование оксида азота в мозговой ткани. Учитывая, что реперфузионные процессы головного мозга сопровождаются активацией образования оксида азота в ткани мозга, приводящими к ДЭ, использование фраксипарина может быть рекомендовано для профилактики и терапии ДЭ при синдроме ишемия-реперфузия головного мозга в клинике.

Литература

1. Власов Т. Д. Системные нарушения микроциркуляции как следствие органной постишемической реперфузии//Патофизиология микроциркуляции и гемостаза.- Санкт-Петербург.- 1998.- С. 90 – 106.
2. Максимович Н.Е. Различные эффекты гепаринов при постишемических повреждениях мозга// Мат. науч. конф., посвященной 60-

летию гос. аптечной службы Гродн. области «История и современные проблемы лекарственного обеспечения населения». – Гродно, 2000. – С.165-166.

3. Максимович Н.Е., Маслаков Д. А., Чайковская Н. А. Влияние гепарина и фраксипарина на NO-продуцирующую способность мозга//Тез. докл. X съезда Бел. об-ва физиологов.- Мн.: 2001.- С. 97.
4. Степура И. И., Чайковская Н. А., Виноградов В. В., Водоевич В. П. Восстановление нитрита гликозилированными аминокислотами и гликозилированным альбумином// Биохимия.- 1999.- Т. 64, Вып. 1, С. 106-110.
5. Sinzinger H., Virgolini J., Fitscha P. et al. Stabilization of endothelial lining and decrease in circulation endothelial cells// Br. J. Pharmacol. Vol. 25.- 1988.- P. 775-776.
6. Стенина О. И., Захарова О. С., Бобрышев Ю. В., Репин В. С. Повреждения эндотелия и их роль в патологии сосудистой стенки// ВИНТИ. Сер. Физиология человека и животных. Т. 38. Роль эндотелия в физиологии и патологии сосудов. М. 1989.- С.138.

СЕ-ПРОТЕИНЫ В АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ ЭНДОТЕЛИЯ

Мойсеев А.Г.

Институт биохимии НАН Беларуси, г. Гродно

Последнее десятилетие характеризуется необычайным прогрессом в исследовании механизмов биологических функций микроэлемента Se, выяснением молекулярных и биохимических механизмов его активности, биодоступности и биотрансформации. Исследованиями различных научных групп показано, что около 80% Se в организме человека и высших животных идентифицируется в форме Se-L-цистеина (SeCys) [1]. Последний является компонентом активного центра ряда Se-содержащих ферментов, таких как глутатионпероксидаз, деиодиназ, тиоредоксинредуктаз, Se-фосфатсинтетазы, а также белка, специфически связывающего SeCys, достаточно весомо представленного в плазме человека, т.н. Se-протеина P [2]. В случае SeCys-содержащих ферментов, которые эксплуатируют высокий редокс-потенциал селенида [3], достаточно полно описаны механизмы формирования и экспрессии SeCys-содержащей полипептидной цепи, в которой внедрение SeCys кодируется т.н. стоп-кодоном UGA, что позволяет с полным основанием